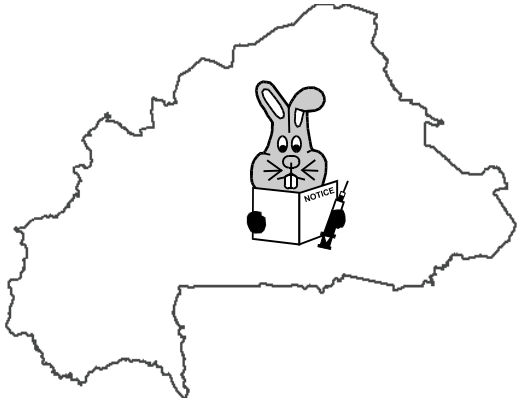
La Lettre du CEDIM

Bulletin d'information pharmacothérapeutique du Burkina Faso

Publication trimestrielle du Centre de Documentation et d'Information sur le Médicament (CEDIM)

18ème année - Volume 16 - n° 56 - Juin 2013

ISSN 0796-7802



SOMMAIRE

ÉDITORIAL

Génériques associés 17

LE MÉDICAMENT

Médicaments à écarter des soins..... 19

Méfloquine 22

PATHOLOGIE

Constipation chez les adultes : diagnostic & évolution 23

Constipation chez les adultes : traitement 25

SAVOIRS ET PRATIQUES

Scanner chez les enfants, ne pas banaliser les risques de cancer 29

FORUM

Associations irrationnelles 30

LA PAGE DU CEDIM

14ème forum pharmaceutique international..... 32

De plus en plus de substances ayant le même profil thérapeutique sont associées en une seule formulation, sans preuve d'un intérêt clinique. À quelques exceptions près, quand une association est utile, mieux vaut administrer des médicaments séparément. Cela permet de moduler les doses et de contrôler l'administration de chaque substance.

La Lettre du CEDIM, Ministère de la Santé 03 B.P 7009 Ouagadougou 03, Burkina Faso
CEDIM, Tél. : (226) 50 32 46 59 - Fax : (+ 226) 50 30 34 32 - Email : cedim@cenatrin.bf

La Lettre du CEDIM (LDC)
18ème année, Volume 16
n° 56 ; juin 2013

ISSN 0796-7802

Directeur de Publication : Ministère de la Santé

Rédacteur en chef : Clotaire Nanga

Comité de rédaction (CR) :
Abdel Kader Sermé (gastro-entérologue CHUYO) ; Abdoulaye Traoré (médecin santé publique ; UFR/SDS) ; Bérenger B. Kiéma (Pharmacien, DPV) ; Blaise Sondo (médecin santé publique ; UFR/SDS) ; Georgette Sanou (médecin, DDSS) ; Jean Kaboré (Neurologue, CHUYO) ; Jonas Y. Kintéga (pharmacien, Pharmacie Mamsi, Tenkodogo) ; Patrice Zabsonré (cardiologue UFR/SDS) ; Paul N. Somda (pharmacien inspecteur) ; Pierre I. Guissou (pharmacologue, toxicologue ; UFR/SDS) ; Rasmané Semdé (Pharmacien galéniste, UFR/SDS) ; Rasmata Ouédraogo (pharmacien biologiste, UFR/SDS) ; Thérèse Diallo (préparatrice en pharmacie, CEDIM)

Relecteurs hors CR pour ce numéro :
Arsène ouédraogo (DGPML); Hughues Sanou (Radiologue); Roger Sombié (CHNYO)

Appui technique et financier :
- Organisation Mondiale de la Santé
- Prescrire, Paris.

Équipe du CEDIM :
Clotaire Nanga ; Kadiatou Zerbo ; Sabane Ouédraogo ; Sandrine Kouassi ; Thérèse Diallo

Adresse :
La Lettre du CEDIM
411, Avenue Kumda Yôonré
03 BP 7009 Ouagadougou 03
Burkina Faso
Tél. : (+226) 50 32 46 59
Fax : (+226) 50 30 34 32
Mail : postmaster@cedim-bf.org
cedim@cenatrin.bf
Site web : www.cedim-bf.org

Impression :
PANAP – BURKINA
Ouagadougou - Burkina Faso

La Lettre du CEDIM participe à l'ISDB, réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutique.

ÉDITORIAL

GÉNÉRIQUES ASSOCIÉS

Les pays de l'Asie, en particulier l'Inde et la Chine sont devenus de gros producteurs et exportateurs de médicaments. Dans ces pays, les nombreuses firmes pharmaceutiques produisent surtout des médicaments génériques qui sont commercialisés dans toute l'Afrique du sud du Sahara.

Depuis quelques années, on observe une montée en puissance chez ces firmes, de la mise sur le marché de nouvelles spécialités pharmaceutiques à partir des médicaments génériques : simple raccourci ou faute de recherche pouvant aboutir à de nouvelles substances pharmaceutiques, les firmes asiatiques associent d'anciens principes actifs dont les brevets sont tombés dans le domaine public, pour en faire de nouvelles spécialités pharmaceutiques. Il s'agit de substances connues, mais dont l'association à dose fixes est nouvelle (lire en page 30 de ce numéro).

Ces associations ne sont pas connues des marchés européen ou américain. Au mieux, quelques associations similaires sont réalisées à titre expérimental pour des patients particuliers, à partir de monothérapies séparées.

Souvent, ces nouvelles associations "Made in Asia" n'ont pas fait l'objet d'études cliniques sérieuses, ni même pharmacologiques et toxicologiques. Dans les dossiers de demande de mise sur le marché, on s'aperçoit du silence sur les interactions entre les différentes substances ; les effets indésirables de l'association sont présentés sous la forme d'énumération des effets indésirables de chaque principe actif pris isolément, sans tenir compte des éventuels effets des excipients utilisés pour préparer et stabiliser le médicament.

Sur le plan clinique, certaines de ces associations font courir des risques inutiles aux patients. L'exemple de l'association entre un antihypertenseur (amlodipine) et un hypocholestérolémiant (atorvastatine) est patent : les traitements de l'hypertension et ceux de l'hypercholestérolémie nécessitent des ajustements sur des critères différents : pression artérielle pour l'un, paramètres lipidiques pour l'autre. Si la dose de l'antihypertenseur doit être modifiée alors que la cholestérolémie est bien maîtrisée ou vice versa, comment faire avec une association à doses fixes ? En rééquilibrant une composante du traitement, on risque de déséquilibrer l'autre. Même si tous les rapports de doses possibles étaient disponibles sous forme de spécialités, cela augmenterait les risques de confusion pour les prescripteurs, pour les dispensateurs et pour les patients.

Le grand nombre de produits associés et la nature des associations sont étonnants, souvent peu pertinents sur le plan clinique, voire dangereux. Ces associations sont un facteur d'usage irrationnel des médicaments.

Les soignants africains ont intérêt à se méfier de ces nouvelles associations médicamenteuses. Au niveau de l'homologation, porte d'entrée des médicaments sur les marchés nationaux, mieux vaut exiger des études pharmacotoxicologiques et cliniques approfondies de ces associations avant toute décision. Pour l'intérêt des patients, quand une association est souhaitée, il est possible de prescrire différentes monothérapies sur une même ordonnance, ce qui facilite la modulation des doses de chaque traitement ■

La Rédaction

QUELQUES MÉDICAMENTS COURANTS À ÉCARTER DES SOINS

La prudence dans le choix d'un médicament est de préférer le(s) médicament(s) plus éprouvé(s), dont les effets nocifs sont rendus acceptables par une efficacité démontrée sur des conséquences concrètes. Mais chaque année, de nombreux nouveaux médicaments sont autorisés, souvent sans preuve d'un progrès par rapport aux médicaments de référence. Parfois, ils sont en fait moins efficaces ou plus nocifs. Et en général, une promotion massive leur assure une image positive aux yeux des soignants et des patients. Des leaders d'opinion renommés interviennent en leur faveur dans des congrès et les médias spécialisés.

La Lettre du CEDIM vous présente une liste de médicaments plus dangereux qu'utiles, à écarter des soins et à retirer du marché au terme des analyses publiées dans *Prescrire* de 2010 à 2012. Au Burkina Faso, des médicaments sont encore commercialisés sans autorisation de mise sur le marché (AMM). Afin d'aider les soignants à mémoriser les médicaments à écarter des soins, la liste ci-dessous se contente des médicaments inscrits à la nomenclature nationale auxquels sont ajoutés d'autres médicaments susceptibles de circuler dans notre pays. Nous les avons classés par domaine médical d'intervention. Cette liste comprend :

- des médicaments actifs mais qui exposent à des risques disproportionnés par rapport aux bénéfices qu'ils apportent ;
- des médicaments anciens dont l'utilisation est dépassée, car d'autres ont une balance bénéfices-risques plus favorable ;
- des médicaments récents dont la balance bénéfices-risques s'avère moins favorable que celle de médicaments plus anciens ;
- des médicaments dont l'efficacité n'est pas prouvée au-delà d'un effet placebo, et qui exposent à des dommages disproportionnés ;
- des associations à doses fixes, qui cumulent l'exposition aux effets indésirables et aux interactions des médicaments qui les composent, sans apporter de gain notable d'efficacité.

Souvent, quand une meilleure option est disponible, elle est énoncée brièvement.

CARDIOLOGIE

Le *fénofibrate*, le *bézafibrate* et le *ciprofibrate*, des hypocholestérolémiants sans efficacité clinique démontrée, exposent à de nombreux effets indésirables, notamment cutanés, hématologiques et rénaux. Le *gemfibrozil*, le seul fibrate avec une certaine efficacité démontrée, est un recours, à manier avec prudence, quand un fibrate est choisi.

Le *nicorandil*, un vasodilatateur avec une composante nitrée, sans efficacité démontrée au-delà de l'effet symptomatique dans l'angor, expose à des ulcérations cutanéo-muqueuses parfois graves. Autant en rester par exemple à un dérivé nitré.

La *trimétazidine*, une substance aux propriétés incertaines utilisée dans l'angor sans efficacité démontrée au-delà de l'effet symptomatique, expose à des syndromes parkinsoniens, des hallucinations et des thrombopénies. Autant en rester aux traitements éprouvés.

Les "vasodilatateurs", particulièrement ceux dérivés de l'ergot de seigle, utilisés dans les "déficits cognitifs neurosensoriels liés à l'âge" : la *dihydroergocryptine*, la *dihydroergocristine*, la *dihydroergotoxine*, la *nicergoline*, sans efficacité prouvée, exposent à des risques de fibroses notamment pulmonaires ou rétropéritonéales. Autant ne pas compter sur les médicaments dans ces situations.

L'association à doses fixes *cafédrine* + *théodrénaline*, des sympathomimétiques d'intérêt non démontré sur les hypotensions, et qui exposent à des effets indésirables cardiovasculaires graves ainsi qu'à des dépendances. En cas d'hypotension, mieux vaut se concentrer sur des mesures non médicamenteuses (bas de contention, régime salé, etc.), voire utiliser avec précaution la *midodrine*, faute de mieux.

La triple association à doses fixes *amlodipine* + *valsartan* + *hydrochlorothiazide*, expose à une utilisation abusive d'une trithérapie dans l'hypertension artérielle avec multiplication des effets indésirables et des interactions, à des risques d'erreurs de dosages liées au conditionnement inadapté. Mieux vaut adapter avec précision la dose de chaque antihypertenseur quand une trithérapie semble nécessaire.

DERMATOLOGIE - ALLERGOLOGIE

La *méquitazine*, un antihistaminique H1 "sédatif" et

"atropinique" dans les allergies, d'efficacité modeste, expose plus que d'autres antihistaminiques H1 à des troubles du rythme cardiaque. Autant en rester à des antihistaminiques non "sédatifs" et non "atropiniques" tels que la *loratadine* ou la *cétirizine*.

La *prométhazine* injectable, un antihistaminique H1 utilisé dans l'urticaire sévère, expose à des nécroses cutanées et des gangrènes. Autant en rester à la *dexchlorphéniramine* injectable.

Diabétologie - Nutrition

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), alias gliptines) tels que la *saxagliptine*, la *sitagliptine* et la *vildagliptine*, sans efficacité clinique démontrée sur les complications du diabète (accidents cardiovasculaires, insuffisances rénales, atteinte neurologique, etc.). Ils ont un profil d'effets indésirables chargé, notamment des troubles de l'immunité, des pancréatites, des hypersensibilités. Autant en rester aux traitements éprouvés, tels la *metformine*, le *glibenclamide* et l'*insuline*.

L'*orlistat* a des effets indésirables (troubles digestifs très fréquents, atteintes hépatiques, etc.) et des interactions disproportionnés au regard d'une efficacité modeste et temporaire en termes de perte de poids, sans preuve d'effet favorable à long terme. Mieux vaut éviter les médicaments pour perdre du poids et s'en tenir à des mesures physiques et diététiques.

Gastro-entérologie

La *dompéridone*, un neuroleptique, expose à des troubles du rythme ventriculaire et des morts subites, disproportionnés par rapport aux symptômes traités, les reflux gastro-œsophagiens ou les nausées et vomissements. Selon les situations, d'autres médicaments ont une balance bénéfices-risques plus favorable, tels les antiacides ou l'*oméprazole* dans le reflux gastro-œsophagien.

Infectiologie

La *moxifloxacine*, une fluoroquinolone pas plus efficace que d'autres, expose à des syndromes de Lyell, à des hépatites fulminantes, et à un surcroît de troubles cardiaques.

La *télithromycine*, un macrolide sans avantage sur les autres, expose à un surcroît de troubles cardiaques, hépatiques et visuels.

Psychiatrie – Dépendances

L'*étifoxine*, d'efficacité mal évaluée dans l'anxiété, expose à des atteintes hépatiques. Autant préférer une benzodiazépine pour une durée la plus courte possible quand un anxiolytique est souhaitable.

Le *méprobamate* utilisé comme anxiolytique dans certaines spécialités pharmaceutiques (en association, dans les troubles fonctionnels digestifs avec anxiété), et dans d'autres spécialités (en association, dans le syndrome prémenstruel), expose à des effets indésirables cutanés et hématologiques sévères, et à des syndromes de sevrage. Autant préférer une benzodiazépine quand un anxiolytique est souhaitable.

Des médicaments commercialisés pour le sevrage tabagique sont à retirer, car ils ne sont pas plus efficaces que la *nicotine* et exposent à plus d'effets indésirables :

La *bupropione*, un amphétaminique, expose à des troubles neuropsychiques, des malformations cardiaques congénitales, des dépendances.

La *varénicline* expose à des suicides.

Pneumologie - ORL

L'*almitrine*, utilisée comme "oxygénateur" sans efficacité clinique démontrée dans la bronchopneumopathie chronique obstructive, expose à des neuropathies et des pertes de poids graves.

La *pholcodine*, un opioïde, expose à un risque de sensibilisation aux curares. La toux est une affection bénigne qui ne justifie pas l'exposition à de tels risques.

Les décongestionnants vasoconstricteurs par voies orale et nasale (l'*éphédrine*, la *naphazoline*, l'*oxymétazoline*, le *pseudoéphédrine* et le *tuaminoheptane*) exposent à des troubles cardiovasculaires disproportionnés pour des médicaments destinés à soulager des troubles bénins tels que le rhume.

Douleur - Rhumatologie

Antalgie

De nombreux antalgiques et anti-inflammatoires sont à écarter des soins. Des options avec une balance bénéfices-risques plus favorable sont disponibles. Le *paracétamol* est l'antalgique de premier choix : il est efficace et présente peu de dangers quand sa posologie est respectée. Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels l'*ibuprofène* et le *naproxène*, à la plus petite dose efficace et pour une durée la plus courte possible, sont une alternative.

Les coxibs : le *célécoxib*, l'*étoricoxib* et le *parécoxib* exposent à plus de risques cardiovasculaires et cutanés que d'autres AINS. En rappel, le *rofécoxib*, un médicament du même groupe a été retiré du marché (États-Unis d'Amérique, Europe, Burkina Faso) en fin 2004 pour des effets indésirables graves.

La *floctafénine*, un AINS proposé comme antalgique, expose à des

hypersensibilités dont des bronchospasmes et des œdèmes de Quincke.

Le *kétoprofène* en gel expose à un surcroît de troubles cutanés par rapport à d'autres AINS topiques.

Le *néfopam*, un antalgique, expose à des effets atropiniques, des convulsions, des troubles hépatiques et des dépendances.

Le *nimésulide*, un AINS, expose à des atteintes hépatiques graves, voire mortelles.

Le *piroxicam*, un AINS, expose à un surcroît de troubles digestifs et cutanés (dont des syndromes de Lyell).

Ostéoporose

Plusieurs médicaments commercialisés dans l'ostéoporose sont à écarter des soins car leur efficacité est au mieux modeste et leurs effets indésirables sont parfois graves. Dans cette situation, autant en rester avec précaution à l'*acide alendronique*, quand les moyens non médicamenteux et l'apport de calcium + vitamine D3 sont jugés insuffisants :

Le *strontium ranélate* expose à des troubles neuropsychiques et à des hypersensibilités dont des syndromes de Lyell et des syndromes d'hypersensibilité multiorganique (Dress en Anglais), et à des thromboembolies veineuses.

Arthrose

Certains médicaments utilisés dans l'arthrose sont à écarter des soins car ils n'ont pas d'efficacité démontrée. Autant en rester au *paracétamol* en traitement de premier choix de la douleur :

La *glucosamine* expose à des réactions allergiques et à des troubles hépatiques.

Divers

D'autres médicaments utilisés principalement en rhumatologie sont à écarter des soins :

Des myorelaxants sans efficacité démontrée : le *méthocarbamol* expose à de nombreux effets indésirables, dont des troubles digestifs et des atteintes cutanées ; et le *thiocolchicoside*, un dérivé de la *colchicine*, expose à des diarrhées, des gastralgies, et semble-t-il des convulsions. Autant en rester à d'autres traitements symptomatiques.

L'association *colchicine* + *poudre d'opium* + *tiémonium*, en raison de la présence de la *poudre d'opium* et du *tiémonium* qui masquent les diarrhées, un des premiers signes de surdose parfois mortelle de la *colchicine*. Autant en rester à la *colchicine* non associée.

L'association *dexaméthasone* + *salicylamide* + *salicylate d'hydroxyéthyle*, et l'association *prednisolone* + *salicylate de dipropylène glycol* qui exposent aux effets indésirables des corticoïdes et aux réactions d'hypersensibilité des salicylés ; autant en rester au *paracétamol* oral ou à l'*ibuprofène* topique pour soulager la douleur en cas d'entorse ou de tendinite, en complément de mesures non médicamenteuses (repos, glace, attelles, etc.).

Les soignants et patients ont intérêt à se préparer aux retraits du marché justifiés par les données de l'évaluation. Définir les objectifs des traitements, puis réviser les traitements à l'aune de ces objectifs aident à éviter de nombreux médicaments inutilement dangereux

©LDC

Extraits de la documentation CEDIM

Prescrire Rédaction "Pour mieux soigner : des médicaments à écarter" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (352) : 138-142.

MÉFLOQUINE : EFFETS INDÉSIRABLES ACTUALISÉS, MISES EN GARDE RENFORCÉES

Au Burkina Faso, la *méfloquine* est utilisée en traitement curatif du paludisme en association avec un dérivé de l'artémisinine chez l'adulte et les enfants.

Le profil d'effet indésirable de la *méfloquine* a été récemment actualisé en accord avec l'agence française de sécurité du médicament. Cette mise à jour comporte surtout des rappels sur le risque de troubles neuropsychiatriques, le risque de troubles cardiaques, de neuropathies et informe de l'identification de nouveaux effets indésirables en particulier le risque de pneumopathie et de réactions d'hypersensibilités Le résumé des caractéristiques du produits, dont la notice est un extrait, a été modifié (1,2).

Les pneumopathies sous *méfloquine* sont connues depuis plusieurs années. Déjà en 2008, la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique a fait état de 13 notifications de pneumopathies interstitielles imputées à la *méfloquine*. Cinq patients avaient pris la *méfloquine* en traitement curatif du paludisme et 6 en prophylaxie (information manquante dans 2 cas). Les symptômes respiratoires sont apparus entre 1 jour et 84 jours après la première prise de *méfloquine* (délai médian : 2 jours). Les symptômes ont associé de façon diverse une fièvre, une toux, une dyspnée, une perte de poids, une fatigue, etc. Tous les patients ont été hospitalisés. Une enfant est morte de pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire après avoir pris de la *méfloquine* à visée prophylactique pendant plusieurs semaines. 10 patients ont guéri sans séquelle. Un patient a repris de la *méfloquine* et a développé une pneumopathie sévère (3).

La *méfloquine* est un antipaludique apparenté à la *quinine*. Au Burkina Faso, elle est associée aux dérivés de l'artémisinine pour le traitement curatif du paludisme (4).

La *méfloquine* est absorbée au niveau intestinal, avec de grandes variations interindividuelles. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 21 jours. Elle est décelée dans le sang durant quelques mois après l'arrêt de la prise. Le profil d'effets indésirables de la *méfloquine* est principalement constitué de :

- diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, nausées, ulcérations œsophagiennes ;
- troubles du sommeil avec insomnies et rêves anormaux, agressions, agitations, attaques de panique, dépressions et idées suicidaires, troubles psychotiques, hallucinations ;
- convulsions, tremblements, ataxies, confusions ;
- troubles visuels, acouphènes, pertes d'audition ;
- éruptions cutanées, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, réactions anaphylactiques ;
- faiblesses musculaires, myalgies ;
- hypotensions artérielles, tachycardies, bradycardies, allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et troubles du rythme ventriculaire à type de torsades de pointes, troubles de la conduction intracardiaque avec blocs auriculo-ventriculaires ;
- pneumopathies interstitielles ;
- thrombopénies et leucopénies ;
- troubles hépatiques ;
- etc.

La *méfloquine* est tératogène chez l'animal et à éviter lors du premier trimestre de la grossesse (5).

En pratique, le profil d'effets indésirables de la *méfloquine* est chargé. Mieux vaut préférer d'autres associations à base d'artémisinine pour le traitement curatif du paludisme en Afrique ■

©LDC

Extrait de la documentation CEDIM

1- Jonville-Béra A.P, Beau-Salinas F "Lariam® (méfloquine) : Actualisation des effets indésirables et renforcement des mises en garde" Centre régional de pharmacovigilance de la région du centre. Juillet 2013, 1 page.

2- Information importante de Pharmacovigilance : Lariam® (méfloquine) actualisation du profil de tolérance juillet 2013, 2 pages.

3- Prescrire Rédaction "Méfloquine : pneumopathies Interstitielles" *rev Prescrire* 2009 **29** (305) :187.

4- Ministère de la santé "Nomenclature Nationale des spécialités pharmaceutiques et médicaments génériques autorisés au Burkina Faso 2012". Version électronique disponible au www.adeline.bf

5- Prescrire Rédaction "11-7-2 Patients sous méfloquine" *rev Prescrire* 2012 **32** (350, suppl.) : 283-286.

CONSTIPATION CHEZ LES ADULTES : DIAGNOSTIC ET ÉVOLUTION

Le rythme et l'aspect des selles sont différents selon les individus et le régime alimentaire. La fréquence des selles varie de 3 fois par semaine à 3 fois par jour dans une population dite "normale". La constipation est une cause de préoccupation et de mal-être, en particulier chez les personnes âgées ou alitées (1).

Causes

Une constipation primaire (alias essentielle), c'est-à-dire sans cause pathologique sous-jacente, représente la majorité des cas de constipation, probablement plus de 90 %. Cette constipation a une large composante subjective à ne pas sous-estimer (1).

Des habitudes diététiques inadaptées, notamment des apports en fibres insuffisants, constituent la cause la plus fréquente de constipation (2).

De nombreux médicaments provoquent ou aggravent une constipation. Ces médicaments sont principalement ceux qui ralentissent le péristaltisme intestinal, atropiniques (l'atropine, des bronchodilatateurs, les antidépresseurs imipraminiques, de nombreux neuroleptiques, etc.) et non atropiniques (les opioïdes, des antiémétiques, les inhibiteurs calciques, etc.) ; ceux qui entraînent une altération de l'innervation intestinale (des anticancéreux, des anti-infectieux, des médicaments à visée cardiovasculaire dont l'*amiodarone* et les statines, la *metformine*, etc.) ; ceux qui exposent à une obstruction du tube digestif (des laxatifs de lest, la *colestyramine*, etc.) et ceux qui exposent à une déshydratation. D'autres médicaments sont aussi impliqués, tels les antiparkinsoniens, des antispasmodiques, les sels d'aluminium, etc. (3 ;4).

Une constipation transitoire survient dans diverses circonstances telles que grossesse (principalement au 1er et au 3ème trimestres), alitement, déshydratation, changement de rythme de vie ou d'alimentation (1).

Une constipation récente est parfois symptomatique d'une obstruction colique (cancer, sténose). La constipation est une des manifestations cliniques initiales d'un cancer de l'ovaire (1 ;5).

Une constipation récente est parfois symptomatique de lésions anales (hémorroïdes, fissure). Le saturnisme et le botulisme sont aussi des causes de constipation (1 ;2).

La vie sociale impose parfois un choix de continence et de non-prise en compte du signal d'hyperpression rectale. Dans les conditions normales, cela ne nuit pas aux possibilités de défécation. Cependant, chez certains patients, des retards de présentation à la selle (contraintes d'horaire ou autre) sont susceptibles d'entraîner une constipation chronique. Le recours répété au choix de continence aboutit à une "dyschésie", c'est-à-dire à une perturbation du réflexe d'exonération : perte de la notion de besoin et accumulation des matières fécales (1 ;6).

Les autres causes de constipation chronique sont : un dysfonctionnement intestinal ; une cause endocrinienne ou métabolique (hypothyroïdie, hypercalcémie, etc.) ; une maladie neurologique (maladie de Parkinson, sclérose en plaques, paraplégie, neuropathie diabétique, etc.) ou psychique (dépression, névrose, etc.) (1).

Fréquence

La constipation est très fréquente chez les malades en fin de vie et chez les malades alités (7).

Chez les personnes âgées, la constipation chronique est non seulement plus fréquente, mais retentit davantage sur la qualité de vie (1).

ÉVOLUTION NATURELLE

Les risques de complications de la constipation apparaissent souvent surestimés. Parmi tous les maux attribués à la constipation, la crainte d'une auto-intoxication liée à la stase colique des matières fécales subsiste encore, bien que démentie depuis longtemps. L'idée que la constipation chronique pourrait être la cause d'un cancer colorectal repose uniquement sur des données indirectes et de faible niveau de preuves (1 ;2).

Aucune donnée épidémiologique ne montre une augmentation du risque d'affections hémorroïdaires en cas de constipation. Par contre, la constipation augmente le risque d'hémorragies hémorroïdaires (1).

Chez des patients âgés ou alités, le durcissement progressif des matières fécales est souvent à l'origine d'un fécalome dans l'anse sigmoïde du côlon ou dans l'ampoule rectale. Le fécalome est susceptible de causer une irritation et une hypersécrétion de la muqueuse colique, à l'origine de

selles liquides et glaireuses, simulant une diarrhée. La constipation alterne alors avec des épisodes de “fausse diarrhée”, avec ou sans incontinence fécale (1).

Chez les patients en fin de vie, la constipation est source de douleur, d’agitation, de subocclusion avec nausées et vomissements, de fécalome, et aussi de fausse diarrhée (7 ;8).

Pendant la grossesse, une constipation persistante se traduit parfois par des douleurs abdominales, lombaires, ou hémorroïdaires, voire par un fécalome (1).

En cas d’occlusion intestinale, la constipation est le plus souvent associée à des nausées-vomissements, des douleurs abdominales continues, des coliques intestinales ; une fausse diarrhée est parfois observée en cas d’obstruction partielle (9).

Diagnostic

La constipation est habituellement définie par une diminution de la fréquence des selles (espacées de plus de 2 ou 3 jours), associée à une difficulté de défécation et au constat de selles dures (1).

L’interrogatoire initial du patient vise à préciser la plainte et à la situer dans l’histoire du patient. Il importe de faire préciser au patient ce que recouvre la plainte de constipation, ce qu’il ressent et les risques qu’il imagine ; la date et le contexte de la survenue ou de l’aggravation de la constipation ; le régime alimentaire habituel et les conditions de vie ; les antécédents médicaux, chirurgicaux, obstétricaux ; l’existence d’autres symptômes ; un traitement médicamenteux en cours ; l’usage antérieur de laxatifs (1).

Chez les patients ayant une dyschésie, le diagnostic repose sur le toucher rectal, qui permet de percevoir des matières (alors que l’ampoule est vide chez le patient non dyschésique) (6).

En cas de “fausse diarrhée” liée à un fécalome rectal, le toucher rectal est douloureux et le rectum est rempli de matières sèches. En cas de fausse diarrhée liée à un obstacle situé plus haut, le toucher rectal trouve le rectum vide. La fausse diarrhée expose au risque de recours dommageable à un ralentisseur du transit (1 ;10).

Prévention

Chez les malades en fin de vie, la prévention de la constipation est à envisager systématiquement (1).

Surveillance

L’hypothèse d’une constipation symptôme de maladie sous-jacente ou effet indésirable d’un traitement est à examiner régulièrement (1).

À l’officine, quand un patient ajoute spontanément d’autres plaintes à celle d’une constipation récente (douleurs abdominales, perte de poids, présence de sang dans les selles, épisodes diarrhéiques, irritation anale), il est prudent de conseiller le recours à une consultation médicale (1).

Texte tiré des productions Prescrire “les Idées-Forces Prescrire“.

Extraits de la documentation CEDIM

1- Prescrire Rédaction "Constipation de l’adulte. Prise en charge dans le cadre des soins primaires" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (254) : 688-698.

2- Prescrire Rédaction "Constipation chez les enfants. Première partie. Analyser la plainte" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (277) : 755-759.

3- Prescrire Rédaction "6-2-1. Les médicaments qui provoquent ou aggravent une constipation" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl.) : 194-195.

4- Prescrire Rédaction "Constipations d’origine médicamenteuse chez les adultes" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (344) : 430-435.

5- Prescrire Rédaction "Les cancers épithéliaux de l’ovaire, en bref" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (293) : 201.

6- Prescrire Rédaction "De la constipation des grandes personnes" *Rev Prescrire* 1986 ; **6** (54) : 16-20.

7- Prescrire Rédaction "méthylnaltrexone-Relistor°. Constipation sous morphinique : guère plus efficace qu’un placebo" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (305) : 172 (version complète sur le site www.prescrire.org : 4 pages).

8- Prescrire Rédaction "Sédation en fin de vie. En cas de détresse insupportable malgré les traitements" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (336) : 761-766.

9- Prescrire Rédaction "Soulager l’occlusion intestinale en fin de vie : un traitement empirique" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (256) : 851-852.

10- Prescrire Rédaction "Mieux soigner les malades en fin de vie. Deuxième partie. Il n’y a pas que la douleur" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (179) : 829-839.

CONSTIPATION CHEZ LES ADULTES : TRAITEMENT

En cas de constipation, quand des modifications nutritionnelles et comportementales n'ont pas suffi à normaliser la situation, un médicament laxatif est à envisager. Mieux vaut n'y avoir recours que de façon occasionnelle et limitée dans le temps, afin de ne pas masquer une affection sous-jacente et de ne pas faire prendre des habitudes préjudiciables (2; 3).

La prise en charge d'une constipation récente présumée primaire comporte, dans un premier temps, des explications rassurantes, des mesures diététiques susceptibles d'augmenter réellement l'apport en fibres, et des mesures comportementales afin de rétablir l'aspect et le rythme habituel des selles. Quand des modifications nutritionnelles et comportementales n'ont pas suffi à normaliser la situation, un médicament laxatif est à envisager. Mieux vaut n'y avoir recours que de façon occasionnelle et limitée dans le temps, afin de ne pas masquer une affection sous-jacente et de ne pas faire prendre des habitudes préjudiciables (2;3).

Chez les malades en fin de vie, l'utilisation d'un laxatif sur une durée prolongée est à envisager systématiquement (2).

CHOIX DES TRAITEMENTS

Agir sans médicament

Premier choix

Un régime alimentaire riche en fibres est à conseiller aux patients souffrant de constipation. Les fibres végétales, qui échappent à la digestion colique, jouent un rôle dans la régulation du transit intestinal. Elles s'imbibent d'eau et augmentent le volume des selles, accélérant le transit par un effet mécanique et physique. Elles existent dans les céréales (surtout le son de blé), les légumineuses, certains légumes et certains fruits (4;5).

Une supplémentation en fibres sous la forme de son de blé, qui augmente le volume des selles et la vitesse du transit, est la mesure non médicamenteuse la mieux évaluée pour traiter la constipation (4).

Les fibres sont susceptibles de provoquer des douleurs abdominales, des gaz et des ballonnements. En cas de douleurs abdominales, les fibres hydrosolubles (dans les pommes et les poires crues ou les fraises) semblent préférables aux fibres insolubles (son de blé, etc.) (2;6).

Autres options

Bien que d'utilité moins bien étayée, un apport hydrique abondant, l'exercice physique et une présentation régulière à la selle font partie des conseils à donner aux patients constipés (2).

Divers essais ont montré l'efficacité de la thérapie de rééducation comportementale (encore appelé biofeedback), notamment en cas de troubles de la défécation (2).

L'effet spécifique de l'acupuncture est incertain (2).

Il n'est pas démontré que l'homéopathie a une efficacité spécifique dans la constipation (2).

L'utilité des massages abdominaux reste peu étayée (2).

Choix d'un laxatif

Les multiples médicaments laxatifs sont classés en 5 groupes qui diffèrent par leur mode et leur rapidité d'action, ainsi que par leurs effets indésirables ou leurs interactions : laxatifs de lest, laxatifs osmotiques, laxatifs lubrifiants, laxatifs stimulants et irritants, laxatifs par voie anale. En l'absence d'évaluation clinique comparative fiable, le choix d'un laxatif est guidé par la nature des plaintes du patient, replacées dans leur contexte, avec le souci d'éviter des risques sans commune mesure avec la bénignité des troubles liés à la constipation (2).

Avant de prescrire, de conseiller ou de dispenser un laxatif, il est important de vérifier la composition exacte du laxatif, y compris celle de l'excipient, et le mode d'emploi préconisé par le fabricant et d'en informer le patient. Sous couvert de fibres et de fruits, certains produits, notamment des compléments alimentaires, ne contiennent que peu de fibres alors qu'ils contiennent divers laxatifs tels que extrait de rhubarbe, tamarin, casse, sulfate de magnésium, sorbitol ou mannitol. Certains laxatifs de lest contiennent aussi des quantités notables de potassium ou de sodium. Des conseils sur les mesures non médicamenteuses de prévention de la constipation sont justifiés, de manière systématique, avec la prescription ou la dispensation même ponctuelle d'un laxatif (2).

L'abus de laxatifs conduit parfois à une diarrhée chronique, associée à une hypokaliémie et à d'autres troubles métaboliques. La prise prolongée de laxatifs mène parfois à une dépendance : les laxatifs stimulants sont les plus souvent

cités, mais d'autres laxatifs sont concernés, notamment le lactulose (2;7).

Laxatifs de lest

L'analyse de la balance bénéfices risques conduit le plus souvent à préférer en premier choix un laxatif de lest, agissant par un mécanisme similaire à celui des fibres alimentaires. Ces laxatifs sont à base de psyllium, de sterculia, d'ispaghul. Leur effet se manifeste dans un délai estimé entre 1 jour et 3 jours (2).

Les laxatifs de lest provoquent souvent des douleurs abdominales, des gaz et des ballonnements. Ces laxatifs à base de mucilages sont susceptibles de s'accumuler et de faire obstruction au niveau œsophagien, intestinal ou rectal, quand ils sont pris avec trop peu d'eau, juste avant le coucher, ou en trop grande quantité (2;5;7;8).

Les laxatifs de lest sont à éviter en cas de fécalome (5).

Laxatifs osmotiques

Les laxatifs osmotiques dits "sucrés", à base de *lactulose,* de *lactilol,* de *sorbitol, de mannitol,* de *pentaérythritol,* hydratent les selles et augmentent leur volume. Ce sont des disaccharides de synthèse, peu ou pas absorbés au niveau colique. Ils retiennent l'eau et les électrolytes, et sont hydrolysés par les bactéries coliques en acides organiques qui agissent aussi sur le péristaltisme intestinal. D'autres laxatifs osmotiques sont constitués de macrogol, non hydrolysé par les bactéries coliques. La balance bénéfices-risques des laxatifs osmotiques sucrés ou à base de macrogol est similaire. Leur effet apparaît dans un délai estimé entre 1 jour et 2 jours. En pratique, un laxatif osmotique est indiqué en cas d'inefficacité ou d'effets indésirables d'un laxatif de lest (2).

Les effets indésirables des laxatifs osmotiques sont le plus souvent bénins. Il s'agit surtout de douleurs abdominales et de ballonnements, parfois accompagnés de nausées et vomissements. Leur usage prolongé ou à dose excessive provoque une diarrhée avec perte d'eau et d'électrolytes, surtout de potassium, exposant à des troubles du rythme cardiaque. Des hypernatrémies ont été rapportées. Des réactions allergiques au macrogol ont été décrites, surtout des urticaires (5;7;9).

Les laxatifs osmotiques sont à éviter en cas de d'obstruction intestinale ou de colopathies inflammatoires (1).

Laxatifs lubrifiants

Les laxatifs lubrifiants, à base de paraffine, sous forme liquide ou en gelée, facilitent l'exonération des selles en les lubrifiant et en les ramollissant par diminution de l'absorption hydrique intestinale. Leur délai d'action est estimé entre 6 heures et 8 heures (2;5).

À forte dose, la paraffine expose à un risque d'irritation anale et de suintement. En cas de fausse route, elle expose à un risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie lipidique, qui évolue parfois vers une fibrose pulmonaire. Ce risque est majoré chez les patients affaiblis, allongés ou présentant un reflux gastro-œsophagien. L'administration prolongée de paraffine expose à une réduction de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) (2;5;7;10).

Laxatifs stimulants et osmotiques salins

Les laxatifs stimulants, ou "laxatifs irritants", à base de dérivés anthracéniques, de *bisacodyl*, de *docusate de sodium*, de *picosulfate de sodium*, augmentent l'excrétion colique d'eau et d'électrolytes, ainsi que la motricité intestinale, par une action directe sur la muqueuse. La majeure partie du contenu colique est rapidement évacuée, ce qui entraîne une absence de selles le ou les jours suivants. Leur délai d'action est estimé entre 5 heures et 10 heures. Se limiter à un traitement bref par un laxatif stimulant vise à réduire les effets indésirables graves. Dans ces conditions, un tel traitement est parfois utile en cas de constipation occasionnelle, pour un usage ponctuel après échec des autres types de laxatifs. Chez les malades en fin de vie, le recours prolongé à un laxatif stimulant est une option (2).

Les effets indésirables des laxatifs stimulants sont parfois graves : accoutumances, dépendances, abus à l'origine de diarrhées chroniques avec déshydratation, pertes électrolytiques en particulier de potassium à l'origine de troubles du rythme cardiaque, douleurs abdominales et irritations intestinales à risque de perforations du colon parfois mortelles ; insuffisances hépatiques, etc. (5;7;9).

L'utilisation prolongée de dérivés anthracéniques expose à un risque de mélanose colique (2).

Les laxatifs stimulants sont à éviter en cas de colopathies inflammatoires, de syndrome subocclusif, de déshydratation (2).

Les laxatifs osmotiques dits "salins", à base d'*hydroxyde de magnésium*, ont les mêmes effets indésirables que les laxatifs stimulants. Il s'y ajoute un risque d'hypermagnésémie, surtout en cas d'insuffisance rénale ou de prise au long court, à l'origine de dépressions respiratoires, de troubles de la conscience et de troubles du rythme cardiaque (2;7;11).

Les laxatifs salins sont à éviter dans les mêmes situations que les laxatifs stimulants (2).

Il importe de mettre en garde les patients vis-à-vis des laxatifs dit "naturels", qui cachent parfois des laxatifs stimulants. De même, la prise quotidienne de tisanes laxatives, parfois riches en

sennosides, expose aux mêmes risques que les laxatifs stimulants. C'est notamment le cas des tisanes laxatives préparées avec des plantes renfermant des dérivés anthracéniques (bourdaine, séné, etc.) (2 ;5).

Laxatifs par voie anale

Les laxatifs par voie anale diffèrent entre eux par leur composition chimique et leur mode d'action. Ils sont un recours en traitement occasionnel, notamment en cas de difficulté à la défécation, ou pour une rééducation de la défécation. Leur délai d'action varie de quelques minutes à 60 minutes. Un lavement à base d'eau tiède reste un moyen simple et peu irritant quand le traitement local d'une constipation s'avère nécessaire. Les lavements sont aussi un recours quand une constipation apparaît chez les malades en fin de vie malgré un usage préventif des laxatifs bien conduit (2;12).

Les laxatifs par voie anale sont tous irritants en cas d'utilisation prolongée. Les lavements à base de phosphates de sodium en solution hypertonique exposent à des troubles hydroélectrolytiques graves (2;5;7).

L'utilisation de laxatifs par voie anale est à éviter en cas de poussée hémorroïdaire, de fissure anale ou de rectocolite. Les lavements à base de phosphates de sodium sont à éviter en cas de malformation anorectale ou de désordres électrolytiques avec rétention sodée (2;5).

Le respect des modalités d'utilisation des nécessaires à lavements pour solution à base de phosphates de sodium contribue à réduire le risque d'effets indésirables de ces traitements (13).

Autres options

Chez les malades en fin de vie sous opioïdes, la *méthylnaltrexone* est décevante pour traiter la constipation liée aux opioïdes : elle ne diminue pas la consommation de laxatifs et il n'est pas démontré qu'elle prévienne la survenue d'un fécalome. Cependant, elle réduit légèrement le recours aux lavements. Elle est à réserver aux patients qui ne souhaitent pas de lavement, quitte à subir des troubles digestifs et des sensations vertigineuses supplémentaires. La *méthylnaltrexone* expose à des perforations digestives (7;12;14).

Options à écarter

L'intérêt thérapeutique d'associer des laxatifs ayant un mode d'action différent n'a pas été démontré, alors que les risques d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses s'additionnent (2).

La balance bénéfices-risques du *prucalopride* (un agoniste des récepteurs sérotoninergiques apparenté à certains neuroleptiques, avec des propriétés stimulantes sur la motricité digestive) est défavorable. Son efficacité est modeste, tandis que ses risques sont trop peu évalués (notamment effets indésirables cardiovasculaires et risque tératogène) (7 ;15).

En prévention de la constipation induite par un opioïde, il n'est pas démontré que l'association à doses fixes *oxycodone* + *naloxone* a une meilleure balance bénéfices-risques que la *morphine* et l'utilisation optimale de laxatifs, d'autant que cette association complique inutilement la gestion du traitement antalgique (16).

Interactions

Tout laxatif est susceptible de perturber l'absorption de nombreux médicaments. Notamment, les laxatifs qui contiennent des argiles, des oxydes, hydroxydes et sels de magnésium ou d'aluminium, ainsi que les laxatifs de lest à base d'ispaghul, sont à prendre à distance des autres médicaments (2 ;7).

Le *lopéramide*, utilisé à tort en cas de fausse diarrhée ou de diarrhée induite par un laxatif, augmente le risque d'accumulation des mucilages des laxatifs de lest et d'obstruction au niveau œsophagien, intestinal ou rectal (5).

L'administration simultanée de sorbitol et de résine de polystyrène sulfonate de calcium ou de sodium expose à des nécroses coliques (7;17).

Avec les laxatifs stimulants, des risques d'interactions médicamenteuses sont à redouter chez des patients traités par d'autres hypokaliémiants, un digitalique ou des médicaments qui induisent des torsades de pointes (2;9;18).

Les interactions des laxatifs osmotiques salins sont les mêmes que celles des laxatifs stimulants. Les laxatifs osmotiques salins à base de magnésium diminuent l'efficacité des résines à base de polystyrène utilisées en cas d'hyperkaliémie (2 ;7 ;19).

Surveillance, conditions d'arrêt des traitements

Avant l'instauration d'un traitement hypokaliémiant, les autres facteurs de risque d'hypokaliémie (autres médicaments hypokaliémiants, certaines maladies, consommation de réglisse, etc.) ou de torsades de pointes (bradycardie, médicaments allongeant l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, etc.) sont à évaluer. La kaliémie est d'autant plus à surveiller qu'il existe des facteurs de risque associés (9 ;18).

Situations particulières

Grossesse

Pour lutter contre la constipation durant la grossesse,

les conseils diététiques sont à privilégier. On dispose de peu de données fiables sur les laxatifs chez les femmes enceintes. Les effets indésirables évoqués sont notamment : un éventuel effet tératogène, ou toxique pour l'enfant à naître, avec les laxatifs stimulants ; une rétention de sodium avec les laxatifs osmotiques salins ; une diminution de l'absorption vitaminique avec les laxatifs lubrifiants. Mieux vaut donc s'abstenir de laxatifs, notamment stimulants. Les dérivés anthracéniques sont à bannir chez les femmes enceintes. Quand un laxatif est nécessaire pendant la grossesse, on a recours au mieux à des laxatifs osmotiques à base de *lactulose*, *lactitol, sorbitol, macrogol*, ou à des laxatifs de lest (2 ;20).

Le *fer*, souvent prescrit pendant la grossesse, a parfois un effet "constipant". Quand cette constipation est gênante, l'intérêt de la prise de *fer* et la posologie sont à reconsidérer (2).

Allaitement

Durant l'allaitement, les laxatifs stimulant sont susceptibles de passer dans le lait et sont à déconseiller (2).

Impaction fécale

L'impaction fécale est définie comme une accumulation de matières fécales dans le rectum avec absence d'évacuation depuis plusieurs jours. L'utilisation de *macrogol* par voie orale à forte dose (soit environ 100 grammes par jour) est alors envisageable de manière exceptionnelle. Compte tenu des difficultés pour différencier impaction fécale, constipation sévère et fécalome, le recours à ces fortes doses reste empirique (3;22;23).

Laxatifs à visée amaigrissante

Des laxatifs sont parfois utilisés dans la durée, non pour traiter la constipation, mais en vue de perdre du poids, par des femmes jeunes et en général non obèses. Ces laxatifs étant souvent associés à des diurétiques, les risques d'hypokaliémies graves sont alors augmentés (2).

Modalités pratiques

Fibres et laxatifs de lest

Les produits à base de fibres, disponibles en pharmacie et dans divers commerces, diffèrent par leur teneur en fibres et par les posologies recommandées par les fabricants. En pratique, la dose quotidienne de ces produits est à augmenter peu à peu, de 2 g ou 4 g jusqu'à 20 g de fibres environ par jour, selon les effets indésirables et les besoins (2 ;4).

En cas de constipation associée à des ballonnements ou à un inconfort abdominal, mieux vaut augmenter la consommation de fibres (par l'alimentation ou par les médicaments) de manière progressive (6) ■

Texte tiré des productions Prescrire "les Idées-Forces Prescrire".

Extraits de la documentation CEDIM

1- Prescrire Rédaction "Constipation chez les enfants. Première partie. Analyser la plainte" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (277) : 755-759.

2- Prescrire Rédaction "Constipation de l'adulte. Prise en charge dans le cadre des soins primaires" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (254) : 688-698.

3- Prescrire Rédaction "Macrogols chez les enfants : d'abord les mesures hygiénodiététiques" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 817.

4- Prescrire Rédaction "Constipation de l'adulte. Laxatifs dits "naturels" : pas anodins pour autant" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (286) : 588-591.

5- Prescrire Rédaction "Constipation chez les enfants. Deuxième partie. Choisir un laxatif" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 836-841.

6- Prescrire Rédaction "Troubles fonctionnels intestinaux récurrents. Une évolution bénigne, des traitements symptomatiques" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (295) : 359-364.

7- Prescrire Rédaction "6-2. Patients constipés" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl.) : 194-203.

8- Prescrire Rédaction "Constipations d'origine médicamenteuse chez les adultes" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (344) : 430-435.

9- Prescrire Rédaction "Fiche B3. Hypokaliémies médicamenteuses en bref" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl.) : 539.

10- Prescrire Rédaction "Les pneumopathies interstitielles dues à des médicaments" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (285) : 510-513.

11- Prescrire Rédaction "Laxatifs et antiacides à base de magnésium : troubles cardiovasculaires" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (309) : 512.

12- Prescrire Rédaction "méthylnaltrexone-Relistor°. Constipation sous morphinique : guère plus efficace qu'un placebo" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (305) : 172 (version complète sur le site www.prescrire.org : 4 pages).

13- Prescrire Rédaction "Prépacol° nécessaire à lavement : manipulation précisée dans la notice" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (315) : 16.

14- Prescrire Rédaction "Méthylnaltrexone : perforations digestives" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (324) : 742.

15- Prescrire Rédaction "prucalopride-Resolor°. Dans la constipation chronique : des risques trop mal cernés" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (328) : 90-94.

16- Prescrire Rédaction "Oxycodone+naloxone -Targinact°. En rester à la morphine et l'utilisation optimale de laxatifs" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (344) : 412-413.

17- Prescrire Rédaction "Resikali° : doseur inadapté aux jeunes enfants" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (319) : 344.

18- Prescrire Rédaction "Fiche E2D. Torsades de pointes médicamenteuses en bref" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl.) : 548-549.

19- Prescrire Rédaction "Fixation de substances et formation de complexes : un mécanisme d'interactions médicamenteuses" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (304) : 108-111.

20- Prescrire Rédaction "Suspension de commercialisation d'un "produit" à base d'Aloe vera pour absence d'AMM" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (304) : 97.

21- Prescrire Rédaction "Macrogols à fortes doses : à réserver à des cas exceptionnels" *Rev Prescrire* 2000 ; 20 (211) : 753.

22- Prescrire Rédaction "Macrogol dans l'"impaction fécale" : harmonisation d'un libellé" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (260) : 274.

SCANNERS CHEZ LES ENFANTS NE PAS BANALISER LES RISQUES DE CANCERS

L'irradiation reçue lors de scanners expose les enfants à un risque accru de leucémies et de tumeurs cérébrales.

L'imagerie par tomodensitométrie, encore appelée scanner, utilise les rayons X et délivre une irradiation notable. Selon des données épidémiologiques, une irradiation in utero ou avant l'âge de 25 ans paraît augmenter le risque de décès par cancer.

Une étude britannique a analysé rétrospectivement une cohorte de 177 000 enfants âgées de moins de 22 ans au moment de la réalisation d'un premier scanner. Après un suivi maximal de 23 ans, l'incidence des leucémies et celle des tumeurs cérébrales ont été analysées en fonction de l'irradiation reçue.

Pour éviter de prendre en compte des leucémies et tumeurs déjà présentes au moment du premier scanner, le protocole a prévu d'exclure de l'analyse les enfants chez lesquels une leucémie a été diagnostiquée moins de 2 ans après le scanner, et ceux chez lesquels une tumeur cérébrale a été diagnostiquée moins de 5 ans après le scanner.

Au total, un diagnostic de leucémie a été porté chez 74 enfants, et de tumeur cérébrale chez 135 enfants.

L'incidence de leucémies et de tumeurs cérébrales a été corrélée à la dose d'irradiation reçue. Comparés aux enfants exposés à des doses inférieures à 5 milligray (mGy), une exposition à des doses d'au moins 30 mGy, a paru multiplier le risque de leucémie par environ 3. Une exposition à des doses comprises entre 50 mGy et 74 mGy a aussi paru multiplier le risque de tumeur cérébrale par environ 3.

Environ 64 % des scanners réalisés ont été des scanners cérébraux. Chez un enfant âgé de 10 ans, lors d'un scanner cérébral, l'irradiation cérébrale est estimée à 35 mGy, et l'irradiation de la moelle osseuse à 6 mGy.

En pratique. L'augmentation du risque de leucémie et de tumeur cérébrale est à prendre en compte avant de proposer un scanner chez un enfant.

Sans remettre en cause l'utilisation des rayons X à des fins diagnostiques et thérapeutiques, mieux vaut éviter la répétition inutile des examens, la prescription d'exploration sans effet sur la prise en charge du patient, les examens mal orientés et mal adaptés à la pathologie, souvent faute de renseignements cliniques précis.

L'enjeu diagnostique doit donc être suffisant pour justifier ce risque. Ces résultats incitent à préférer, si possible, une imagerie sans radiation ionisante.

©LDC

Extraits de la documentation CEDIM

Prescrire Rédaction "Scanners dans l'enfance : leucémies, tumeurs cérébrales" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (354) : 288)

ASSOCIATIONS IRRATIONNELLES

Les associations de médicaments sous forme d'associations à dose fixe, sont des mélanges de deux ou plusieurs principes actifs dans une forme galénique unique. Il s'agit de préparation unique contenant deux agents actifs ou davantage, avec pour objectif leur administration simultanée, par un mélange, avec un dosage établi. Ce qui diffère d'une association de médicaments, dans laquelle deux ou plusieurs substances sont administrées séparément pour un effet combiné.

La plupart des médicaments sont formulées à partir d'un seul principe actif et des excipients. Une association à dose fixe n'est acceptable que quand la dose de chaque principe actif répond à l'exigence d'un groupe de patients défini, et quand l'association offre un avantage thérapeutique démontré sur les constituants administrés séparément, en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi. Associer plusieurs principes actifs n'est pas une simple prouesse galénique, mais repose aussi sur une logique pharmacologique et thérapeutique. Des études cliniques sont à entreprendre pour démontrer l'intérêt et les risques thérapeutiques de telles associations. Il ne suffit pas de très bien connaître la substance A et la substance B pour bien connaître la composition A+B.

La rationalité des associations de médicaments se fonde sur certains de critères :

- les substances associées doivent agir par des mécanismes d'action différents,
- le parcours de chaque substance dans l'organisme ne doit pas être très différent,
- la toxicité des ingrédients associés ne doit pas s'additionner,
- etc.

Les associations à dose fixe font donc courir certains risques :

- un défaut du dosage d'une des substances fausse globalement le dosage de tout le médicament,
- la différence de pharmacocinétique des principes actifs posent le problème de la fréquence d'administration de la formulation,
- par simple logique, il y a une augmentation des risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses par rapport à chaque médicament administré individuellement.

Depuis de nombreuses années, les firmes pharmaceutiques indiennes se sont distinguées par la mise sur les marchés africains, de médicaments moins chers. La politique des médicaments génériques adoptée avec l'Initiative de Bamako en 1987 a pu se mettre en place surtout grâce aux firmes indiennes. Mais de plus en plus, les marchés africains se voient proposer de "nouveaux médicaments" qui ne sont rien d'autre qu'une formulation unique de plusieurs principes actifs, déjà présents sur le marché individuellement, sous forme de médicament générique. Ces associations à dose fixe, jusque-là inconnues dans l'arsenal thérapeutique de ces pays, ne sont pas bien documentées. On ne trouve pas de publications solides dans les revues prestigieuses, ni de recommandations dans les ouvrages de pharmacologie clinique de référence. Les dossiers cliniques présentés lors de la demande de mise sur le marché ne présente souvent pas d'essai clinique montrant l'utilité des associations, ni d'études sur les interactions entre les ingrédients associés, ou entre ce médicament et d'autres médicaments ou aliments.

Les associations à dose fixe sont très populaires sur le marché indien. Les mises sur le marché de ces préparations sont particulièrement florissantes au cours des dernières années. Malheureusement, ces associations à dose fixe sont généralement irrationnelles. Elles exposent les patients à des risques inutiles sans que leur intérêt clinique soit démontré.

Voici quelques exemples d'associations à dose fixe commercialisées sur le marché indien et parfois proposées aux marchés africains. Ces exemples montrent l'impertinence clinique des associations :

Les formulations de *nimésulide + paracétamol* sont proposées, sans gain d'efficacité évidente. Cependant, cette association fait courir le risque d'une augmentation des effets indésirables hépatiques. Le *nimésulide* est un médicament à écarter des soins (lire page 21 de ce numéro).

On rencontre aussi *ibuprofène + paracétamol* ou autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) + *paracétamol.* Les associations *ibuprofène* + *paracétamol* sont commercialisées avec des slogans comme "l'i*buprofène* pour la douleur et le *paracétamol* pour la fièvre" ou "*ibuprofène* et *paracétamol*, action périphérique et action centrale". Il est très regrettable que ces associations soient prescrites ou dispensées. Elles n'offrent pas d'avantage clinique. Les patients payent la complaisance de l'industrie pharmaceutique, du

prescripteur ou du dispensateur en termes de coût et d'effets indésirables supplémentaires.

Les associations à dose fixe de *diclofénac + serratopeptidase* n'offrent aucun avantage particulier sur les substances prises séparément, quoi que les promoteurs de ces associations affirment sans preuve que la *serratopeptidase* favorise une résolution plus rapide de l'inflammation. Le patient est cependant exposé à un risque plus élevé d'irritation et d'hémorragie gastro-intestinale grave.

On ne sait pas ce qui est recherché de l'association de deux AINS. On n'a pas de preuve que cette association améliore l'efficacité du traitement. Mais on est certain qu'elle ne fait qu'ajouter au coût du traitement, des effets indésirables plus importants. Les risque de saignement digestifs sont augmentés.

D'autres associations, antalgiques + antispasmodiques sont aussi rencontrées. Ils ne sont pas seulement irrationnels, mais pourraient aussi être dangereux. Le médicament antipyrétique favorise la transpiration et contribue ainsi à la dissipation de la chaleur. Les antispasmodiques anticholinergiques inhibent la transpiration. L'association est donc susceptible d'induire de la fièvre.

Les associations à dose fixe de quinolones et nitroimidazolés (*norfloxacine + métronidazole*, *ciprofloxacine + tinidazole*, ou *ofloxacine + ornidazole*) ne sont pas recommandées dans les ouvrages de référence. Elles sont toutefois fortement promues dans les infections gastro-intestinales, les affections inflammatoires pelviennes, les infections dentaires, etc., pour masquer l'imprécision du diagnostic. Cette utilisation peu judicieuse des antibiotiques associés peut rapidement donner lieu à l'émergence de souches résistantes, ce qui est une préoccupation pour les soins de santé dans les pays en développement. Il faut rappeler que l'association de deux ou plusieurs antibiotiques devrait toujours se justifier par des synergies permettant, in fine, d'éviter l'émergence de résistance supplémentaire. Le simple élargissement du spectre, parfois nécessaire en cas d'infection multiple, ne peut justifier le recours systématique à ces associations.

Devant ces préparations de plus en plus nombreuses et inquiétantes, les autorités indiennes ont interdit certaines associations sur leur territoire. Mais ces mesures n'ont pas été suffisantes puisque les notifications d'interdiction de commercialisation n'ont pas dissuadé les fabricants de sortir de nouvelles associations à dose fixe irrationnelles.

Les associations à dose fixe irrationnelles imposent un fardeau sanitaire et financier inutile aux patients et aux pays. Ces associations ne sont pas bien évaluées sur le plan clinique. Elles n'ont pas encore envahi nos pays comme c'est le cas en Inde. Il est encore temps que les autorités de réglementation pharmaceutiques africaines prennent des mesures énergiques pour éviter l'homologation de ces produits et enrayer la circulation des associations à dose fixe irrationnelles. Il appartient aussi aux professionnels de santé et aux patients de veiller à ne pas prescrire, dispenser ou utiliser des associations qui ne leur semble pas logique sans une information claire.

Quelques sources ayant servi à cette discussion

Sreedhar D. Subramanian G. et coll. "Combination drugs: are they rational ?" *Curr Sci.* 2006 ; 91 : 406.

Amitava S. "Indian market's fixation with fixed dose combinations (Editorial)" *Rational Drug Bulletin* 2002 ; **1** (2) : 1.

Gulhati CM. "Monthly index of medical specialities", India MIMS India 2005; 25 : 81-94.

Burke A et coll. "Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout". In : Brunton LL et coll. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11. New York: Mc Graw-Hill; 2006. p. 685.

Tripathi KD. Essentials of medical pharmacology. 5. New Delhi: Jaypee Brothers; 2004. Appendix 2. Drugs and fixed dose combinations banned in India : 847-8.

14ÈME FORUM PHARMACEUTIQUE INTERNATIONAL

Des liens économiques orientés vers les domaines vitaux ayant une valeur ajoutée, et pouvant aboutir à un véritable échange de savoir-faire et d'expertise, c'est l'objectif des pharmaciens africains regroupés à travers des institutions de la profession pharmaceutique (Inter-ordre des pharmaciens d'Afrique (OPA), Inter-syndicat des pharmaciens (ISPHARMA), Association des centrales d'achat de médicaments essentiels (ACAME)) et l'Association marocaine de l'industrie pharmaceutique (AMIP) lors de la 14ème édition du forum pharmaceutique international. Cette édition s'est tenue du 30 mai au 1er juin 2013 à Marrakech au Maroc, sur le thème "*Le médicament pour tous, tous pour le médicament : coopération Sud-Sud*". De nombreux professionnels et experts du secteur du médicament de 35 pays ont ainsi pris part à cette rencontre. Le Burkina Faso était présent avec une trentaine de participants : représentant de l'ordre et du syndicat des pharmaciens, pharmaciens d'officine et de l'administration publique. Un agent du CEDIM était de la délégation du Ministère de la santé. Durant trois jours, les débats ont tournés autour de thèmes suivants :

- la situation de l'officine et de l'industrie pharmaceutique,
- les apports économique et technique des médicaments génériques,
- la nécessité de la coopération Sud-Sud : comment l'encourager et la développer ?
- la nécessité d'industrialiser la pharmacie en Afrique : enjeux et contraintes"
- etc.

Des débats, il est ressorti que l'accès aux médicaments en Afrique demeurait un grand problème de santé publique ; les prix des médicaments de production locale devaient être adaptés au pouvoir d'achat des populations les plus démunies, afin de lutter contre la contrefaçon et le marché illicite.

Les intervenants ont, en outre, plaidé pour des partenariats dans le domaine de la production locale et des échanges commerciaux pharmaceutiques. Ils ont considéré que le forum constituait un carrefour africain d'échanges et de débats entre tous les acteurs pharmaceutiques pour promouvoir et développer la coopération Sud-Sud dans un domaine stratégique, afin d'améliorer la santé des populations africaines.

La coopération Sud-Sud doit aussi se concevoir sur l'harmonisation des textes législatifs et réglementaires du secteur pharmaceutique, le transfert de technologie, un appui technique conséquent et une formation pratique harmonisée. La coopération Sud-Sud, dans le développement du secteur pharmaceutique doit être saisie surtout dans un environnement global, caractérisé par la prolifération du marché de la contrefaçon.

En parallèle à ce forum, s'est tenue une exposition de l'industrie pharmaceutique "Medical Expo Pharma 2013", et une convention qui porte sur la mise en place d'un cadre juridique et la promotion de la coopération technique, commerciale et financière.

Si le forum de Marrakech a été riche en échanges entre pharmaciens de divers horizons, la satisfaction n'a pas été ressentie à tous les niveaux. Dès le premier jour du forum, le chaos a régné dans la distribution des badges, à tel point que le début du forum a pris un grand retard.

Un des points marquants l'évènement a été sans doute l'absence très remarquée des pharmaciens du Maroc. Les pharmaciens d'officine surtout, du Maroc n'ont pas participé à la manifestation. Au premier jour du forum, il y avait tout au plus une dizaine de pharmaciens marocains. On se pose bien de questions sur cette absence totale des pharmaciens d'officine du Maroc alors que le pays en compte plus de 12000.

Un autre point d'insatisfaction concerne les présentations-discussions. La grande partie des présentations visaient surtout à montrer les opportunités qu'offre le secteur pharmaceutique marocain, avec la présence marquée de l'industrie pharmaceutique. Cela a laissé peu de place aux présentations des participants de l'Afrique du Sud du Sahara.

La prochaine édition du forum est prévue à Yaoudé au Cameroun en 2014. Vu l'engouement autour de cette manifestation continentale et les thèmes débattus, la pertinence d'une rencontre annuelle est posée. Des voix s'élèvent pour solliciter un forum biennal ■

©LDC

ISSN 0796-7802